

РЕЗЮМЕТА НА НАУЧНИТЕ ТРУДОВЕТЕ И ПУБЛИКАЦИИТЕ

на доц. д-р Геновева Антонова Златева

във връзка с участие в конкурс за заемане на академичната длъжност „професор“ в област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.1. Физически науки и научна специалност „Медицинска физика“, обявен в ДВ бр. 103 от 10 декември 2021 г.

I. Публикации в издания реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни с научна информация (Web of Science и Scopus).

1. Ivanova D., Zh. Zhelev, **G. Zlateva**, D. Lazarova, Z. Yaneva, R. Panovska, I. Aoky, R. Bakalova. – Effect of Alpha-tocopheryl Succinate on the Cytotoxicity of Anticancer Drugs Towards Leukemia Lymphocytes, *Anticancer Res.*, **42**(1), 2022, 547-554, DOI: /10.21873/anticancer.15512. (**IF 2,480**), (**SJR 0,735**)

Цел на настоящото изследване е да се анализира ефекта на α -токоферил сукцинат (α -TS) върху редокс-състоянието на левкемични и нормални лимфоцити, както и тяхната сенсibiliзация към петнадесет противоракови лекарства. Материали и методи: Клетъчната преживяемост е анализирана чрез оцветяване с трипаново синьо и автоматизирано преброяване на живи и мъртви клетки, апоптозата – чрез FITC-Annexin V тест, а оксидативният стрес – чрез вътреклетъчните нива на активни форми на кислорода (ROS) и протеин-карбонилни продукти. Резултати: Повечето комбинации (α -TS плюс противотуморно средство) оказват адитивни или антагонистични ефекти върху пролиферацията и преживяемостта на левкемичните лимфоцити. α -TS, комбиниран с баразертиб, бортезомиб или лонафарниб, показва силен синергичен цитотоксичен ефект, който е най-добре изразен в случая на баразертиб. Той е придружен от извънредно силна индукция на апоптоза и повишено производство на ROS, но незначителни промени в нивата на протеин-карбонилни продукти. α -TS, комбиниран с баразертиб не променя преживяемостта и не предизвиква оксидативен стрес и апоптоза в нормалните лимфоцити. Заключение: α -TS може да бъде обещаващ адювант при противотуморна терапия от втора линия, особено при остра лимфобластна левкемия, за намаляване на терапевтичните дози на баразертиб, бортезомиб или лонафарниб, както и за повишаване на тяхната ефективност и минимизиране на техните странични ефекти.

Background/Aim: This study analysed the effect of α -tocopheryl succinate (α -TS) on the redox-state of leukemia and normal lymphocytes, as well as their sensitization to fifteen anticancer drugs. Materials and Methods: Cell viability was analyzed by trypan blue staining and automated counting of live and dead cells. Apoptosis was analyzed by FITC-Annexin V test. Oxidative stress was evaluated by the intracellular levels of reactive oxygen species (ROS) and protein-carbonyl products. Results: Most combinations (α -TS plus anticancer drug) exerted additive or antagonistic effects on the proliferation and viability of leukemia lymphocytes. α -TS combined with barasertib, bortezomib or lonafarnib showed a strong synergistic cytotoxic effect, which was best expressed in the case of barasertib. It was accompanied by impressive induction of apoptosis and increased production of ROS, but insignificant changes in protein-carbonyl levels. α -TS plus barasertib did not alter the viability and did not induce oxidative stress and apoptosis in normal lymphocytes. Conclusion: α -TS could be a promising adjuvant in second-line anticancer therapy, particularly in acute lymphoblastic leukemia, to reduce the therapeutic doses of barasertib, bortezomib, and lonafarnib, increasing their effectiveness and minimizing their side effects.

2. Semkova S., D. Ivanova, B. Nikolova, **G. Zlateva**, R. Bakalova, Zh. Zhelev, I. Aoki. – Inhibition of ATP-synthase potentiates cytotoxicity of combination drug menadione/ascorbate in leukaemia lymphocytes, *Biotechnol. Biotechnol. Equip.*, **35**(1), 2022, 1738-1744. DOI: 10.1080/13102818.2021.1996268. (*IF* 1,632), (*SJR* 0,417)

Комбинацията менадион/аскорбат (М/А) проявява синергичен дозозависим антипролиферативен и цитотоксичен ефект спрямо туморни клетки, но не и спрямо нормалните клетки от същия произход, особено в концентрации, които могат да бъдат достигнати *in vivo* чрез перорално и парентерално приложение. Предполага се, че М/А променя селективно дисфункционалните митохондрии на туморните клетки. Точният молекулярен механизъм не е докрай изяснен. Целта на настоящото проучване е да се изясни ролята на активността на аденозин трифосфат (АТФ) синтетазата и нейното потискане от олигомицин-А върху М/А-индуцирана цитотоксичност, нива на митохондриален супероксид и АТФ в левкемичните лимфоцити. Клетките са третирани с различни концентрации на М/А в отсъствие и присъствие на олигомицин-А (100 ng/mL) за 24 часа и 48 часа. Анализирани са растежа и преживяемостта на клетките, нивата на АТФ и митохондриален супероксид с помощта на конвенционални аналитични тестове. Резултатите показват, че потискането на активността на АТФ-синтетазата от олигомицин-А, намалява клетъчния растеж и жизнеспособност и повишава производството на митохондриален супероксид, както и изчерпването на АТФ в клетки, третирани с ниски/поносими дози М/А (до 5/500 $\mu\text{M}/\mu\text{M}$), в сравнение с клетките, третирани само с М/А. Олигомицин-А не повлиява тези параметри в клетки, третирани с високи дози М/А (10/1000 и 20/2000 $\mu\text{M}/\mu\text{M}$). Инхибирането на АТФ-синтетазата повишава цитотоксичността на М/А, особено при левкемични лимфоцити, третирани с ниски/поносими дози. Предполага се, че цитотоксичността на М/А е тясно свързана с нарушаване на процесите при окислителното фосфорилиране, а изчерпването на митохондриалния АТФ е решаващ фактор за клетъчната смърт.

The combination drug menadione/ascorbate (M/A) manifests synergistic dose-dependent antiproliferative and cytotoxic effects towards cancer cells, but not towards normal cells of the same origin especially at concentrations that can be achieved *in vivo* by its oral and parenteral administration. It is assumed that M/A alters selectively dysfunctional cancerous mitochondria. However, the exact molecular mechanism is not clear yet. The aim of the present study was to elucidate the role of adenosine triphosphate (ATP) synthase activity and its suppression by oligomycin-A on M/A-induced cytotoxicity, mitochondrial superoxide and ATP level in leukaemic lymphocytes. Cells were treated with different concentrations of M/A in the absence and presence of oligomycin-A (100 ng/mL) for 24 h and 48 h. The cell growth and viability, steady-state ATP level and mitochondrial superoxide were analysed using conventional analytical tests. The results showed that suppression of ATP synthase activity by oligomycin-A decreased the cell growth and viability and increased the production of mitochondrial superoxide and depletion of ATP in cells treated with low/tolerable doses of M/A (up to 5/500 $\mu\text{M}/\mu\text{M}$), compared to the cells treated with M/A only. Oligomycin-A did not affect these parameters in cells treated with high doses of M/A (10/1000 and 20/2000 $\mu\text{M}/\mu\text{M}$). The inhibition of ATP synthase potentiated the cytotoxicity of M/A, particularly in leukaemic lymphocytes treated with low/tolerable doses. We assume that the cytotoxicity of M/A is tightly connected to impairment of oxidative phosphorylation, and mitochondrial ATP depletion is a crucial factor for cell death.

3. Suniyushi A., S. Shibata, Zh. Zhelev, T. Miller, D. Lazarova, **G. Zlateva**, I. Aoki, R. Bakalova. – Pharmacological Strategy for Selective Targeting of Glioblastoma by Redox-active Combination Drug – Comparison with the Chemotherapeutic Standard-of-care Temozolomide, *Anticancer Res.*, **41**(12), 2021, 6067-6076, DOI: 10.21873/anticanres.15426. (*IF* 2,480), (*SJR* 0,735)

Цел: В статията е описана фармакологична стратегия за селективно действие на редоксчувствителна менадион/аскорбат (M/A) комбинация за третиране на глиобластома, в сравнение с конвенционалния химиотерапевтик темозоломид (TMZ). Материали и методи: Експериментите са проведени върху мишки с глиобластома (GS9L клетки имплантирани – интракраниален модел), третирани с M/A или TMZ. Растежът на тумора се проследява чрез магнитен резонанс. Ефектите на M/A и TMZ върху клетъчната преживяемост и свръхпроизводството на митохондриален супероксид, също са оценени на изолирани глиобластомни клетки (GS9L) и нормални микроглиални клетки (EOC2). Резултати: Лечението с M/A потиска растежа на тумора и увеличава преживяемостта без нежелани странични ефекти, свързани с лекарството, които са характерни за TMZ. Преживяемостта е сравнима с тази на TMZ при дозите, които са тествани досега, въпреки че ефектът на M/A върху растежа на тумора е по-слабо изразен от този на TMZ. M/A индуцира високо специфична цитотоксичност, придружена от дозозависимо свръхпроизводство на митохондриален супероксид в глиобластомни клетки, но не и в нормални микроглиални клетки. Заключение: M/A въздейства таргентно на глиобластомните клетки, причинявайки редокс промени и оксидативен стрес, само в тумора, но не и в нормалните микроглиални клетки. Това лечение е с по-малко странични ефекти и има перспектива за допълване на конвенционалната терапия на глиобластома.

Background/Aim: We describe a pharmacological strategy for selectively targeting glioblastoma using a redoxactive combination drug menadione/ascorbate (M/A), compared to the chemotherapeutic standard-of-care temozolomide (TMZ). Materials and Methods: Experiments were conducted on glioblastoma mice (GS9L cell transplants – intracranial model), treated with M/A or TMZ. Tumor growth was monitored by magnetic resonance imaging. Effects of M/A and TMZ on cell viability and overproduction of mitochondrial superoxide were also evaluated on isolated glioblastoma cells (GS9L) and normal microglial cells (EOC2). Results: M/A treatment suppressed tumor growth and increased survival without adverse drug-related side effects that were characteristic of TMZ. Survival was comparable with that of TMZ at the doses we have tested so far, although the effect of M/A on tumor growth was less pronounced than that of TMZ. M/A induced highly specific cytotoxicity accompanied by dose-dependent overproduction of mitochondrial superoxide in glioblastoma cells, but not in normal microglial cells. Conclusion: M/A differentiates glioblastoma cells from normal microglial cells, causing redox alterations and oxidative stress only in the tumor. This easier-to-tolerate treatment has a potential to support the surgery and conventional therapy of glioblastoma.

4. Lazarova D., S. Semkova, **G. Zlateva**, H. Tatsuya, I. Aoki, R. Bakalova. – Quantum Sensors to Track Total Redox-Status and Oxidative Stress in Cells and Tissues Using Electron-Paramagnetic Resonance, Magnetic Resonance Imaging, and Optical Imaging, *Anal. Chem.*, **93**(5), 2021, 2828-2837, DOI: 10.1021/acs.analchem.0c04116. (**IF 6,986**), (**SJR 2,117**)

Общият антиоксидантен (редуциращ) капацитет и нивото на оксидативен стрес на биологичните обекти (клетки, тъкани, телесни течности) са едни от най-често анализирани параметри в биологичните науки. Разработването на високочувствителни молекулярни сонди и аналитични методи за регистрация на тези параметри е бързо развиващ се сектор на научноизследователската и развойна индустрия. Целта на настоящото проучване беше да се разработят биосензори за проследяване на общия антиоксидантен (редуциращ) капацитет и/или нивото на оксидативен стрес в биологични обекти с помощта на EPR, MRI и оптичен имиджинг. Описана е двукомпонентна сензорна система: (i) сензор за общ антиоксидантен (редуциращ) капацитет TRC – QD@CD-TEMPO; и (ii) сензор за нивото на оксидативен стрес – OxiStress – QD@CD-TEMPOH. Структурата и на двата редокс-сензора е от малки по размер квантови точки (QD), обвити с функционализиран с нитроксид циклодекстрин (парамагнитния CD-TEMPO или диамагнитен CD-TEMPOH), конюгирани с трифенилфосфониеви групи (TPP). TPP групи са добавени за постигане на вътреклетъчно проникване и митохондриална локализация. Нитроксидите взаимодействат едновременно с различни окислителни и редуктори, а сензорите се трансформират от парамагнитна радикалова форма (QD@CD-TEMPO) в диамагнитна хидроксиламинна форма (QD@CD-TEMPOH) и обратно, съгласно редокс-

цикъла на нитроксидите. Тези трансформации са придружени от динамика на техните контрастни характеристики, дължаща се на гасенето на флуоресценцията на QD от нитроксидния радикал. TRC сензорът се прилага за EPR анализ на клетъчния редокс-статус *in vitro* на изолирани клетки с различен пролиферативен индекс, както и за неинвазивен MRI на редокс-дисбаланс и тежък оксидативен стрес *in vivo* при мишки с бъбречна дисфункция.

Total redox capacity (TRC) and oxidative stress (OxiStress) of biological objects (such as cells, tissues, body fluids) are one of the most frequently analyzed parameters in the life science. Development of highly sensitive molecular probes and analytical methods for detection of these parameters is a rapidly growing sector of BioTech R&D industry. The aim of the present study was to develop quantum sensors for tracking the TRC and/or OxiStress in living biological objects using EPR, MRI, and optical imaging. We describe a two-set sensor system: (i) TRC sensor – QD@CD-TEMPO; and (ii) OxiStress sensor – QD@CD-TEMPOH. Both redox-sensors are composed of small-size quantum dots (QDs), coated with multi-nitroxide-functionalized cyclodextrin (paramagnetic CD-TEMPO or diamagnetic CD-TEMPOH) conjugated with Triphenylphosphonium (TPP) groups. The TPP-groups were added to achieve intracellular delivery and mitochondrial localization. Nitroxide residues interact simultaneously with various oxidizers and reducers, and the sensors are transformed from paramagnetic radical form (QD@CD-TEMPO) into diamagnetic hydroxylamine form (QD@CD-TEMPOH) and vice-versa, due to nitroxide redox-cycling. These chemical transformations are accompanied by a characteristic dynamics of their contrast features due to quenching of QD fluorescence by nitroxide radical. TRC sensor was applied for EPR analysis of cellular redox-status *in vitro* on isolated cells with different proliferative index, as well as for non-invasive magnetic resonance imaging of redox imbalance and severe oxidative stress *in vivo* on mice with renal dysfunction.

5. Lazarova D., S. Shibata, I. Ishii, **G. Zlateva**, Zh. Zhelev, I. Aoki, T. Higashi, R. Bakalova. – Nitroxide-enhanced magnetic resonance imaging of kidney dysfunction *in vivo*, based on redox-imbalance and oxidative stress, *Gen. Physiol. Biophys.*, **38**(3), 2019, 191-204, DOI: 10.4149/gpb_2019001. (**IF 1,070**), (**SJR 0,373**)

Бъбречната дисфункция е съпроводена с редокс-дисбаланс и развитие на оксидативен стрес в тъканите. В настоящото изследване се съобщава за диагностика на редокс-дисбаланса с използване на mito-TEMPO като редокс-чувствителна контрастна сонда и MRI. Експериментите са осъществени върху три групи мишки: група 1 – отглеждани на нормална диета (ND мишки), група 2 – на холестеролна диета (CD мишки), група 3 – на холестеролна диета плюс антилипидемичния препарат холестирамин (CC мишки). След 15 седмици от започването на съответната диета, мишките са подложени на следните анализи: (1) нива на плазмен холестерол; (2) функционални тестове на бъбреците, включващи тотален белтък, албумин, уреа, серумен креатинин, пикочна киселина; (3) нитроксид-усилен MRI с mito-TEMPO като редокс-сензор за определяне промяната в редокс-статуса на бъбреците *in vivo*; (4) микроскопия на хистологични препарати от бъбреци; (5) определяне на антиоксидантен капацитет и нива на ROS в тъканни хомогенати, с използване на конвенционални тестове *in vitro*. Нитроксид-усиленият MRI сигнал след инжектиране на mito-TEMPO в бъбреците се характеризира с: висока интензивност и дълъг живот при CD мишки, което е показател за окислителен капацитет на бъбречните тъкани; слаба интензивност и кратък живот при ND мишки, което показва висок редуциращ капацитет; умерена интензивност и относително кратко време на живот при CC мишките, което показва защитен ефект на препарата, понижаващ нивата на холестерол. Данните бяха потвърдени на изолирани тъканни проби с конвенционални тестове. Предполагат се, че хиперхолестеролемията индуцира редокс-дисбаланс в бъбреците и този процес може да бъде визуализиран с помощта на MRI и mito-TEMPO като редокс-чувствителна контрастна сонда.

This study reports a non-invasive magnetic resonance imaging (MRI) of kidney dysfunction in mice, based on the induction of redox-imbalance and oxidative stress in the renal tissues, using mito-TEMPO as redox-sensitive contrast probe. Kidney dysfunction was triggered by hypercholesterolemia. The mice were divided in three groups:

(i) on normal diet (ND); (ii) on cholesterol diet (CD); (iii) on cholesterol plus cholestyramine diet (CC). After 15 weeks feeding, the mice were subjected to the following analyses: plasma cholesterol levels; serum test for renal functionality; nitroxide-enhanced MRI of tissue redox-status *in vivo*; histochemical staining of tissue section to visualize renal damage; evaluation of total antioxidant capacity and oxidative stress on isolated tissue specimens. MRI signal of mito-TEMPO in the kidney was characterized by: high intensity and long life-time in CD mice, indicating a high oxidative capacity of renal tissues; poor intensity and short life-time in ND mice, indicating a high reducing capacity; moderate intensity and relatively short life-time in CC mice, indicating a protective effect of lipid-lowering drug. The data were confirmed on isolated tissue specimens, using conventional tests. They suggest that hypercholesterolemia induces redox-imbalance in kidney and this process could be visualized using MRI and mito-TEMPO as a redox-sensitive contrast.

6. Lazarova D., S. Shibata, I. Ishii, **G. Zlateva**, Zh. Zhelev, I. Aoki, R. Bakalova. – Imaging of redox-imbalance and oxidative stress in kidney *in vivo*, induced by dietary cholesterol, *Biotechnol. Biotechnol. Equip.*, **33**(1), 2019, 294-301, DOI: 10.1080/13102818.2019.1573153. (*IF 1,186*), (*SJR 0,376*)

В настоящото изследване е използван хидрофобен нитроксиден радикал, проникващ през клетъчната мембрана – mito-TEMPO, за неинвазивно визуализиране на бъбречна дисфункция при мишки, базирана на редокс-дисбаланс и оксидативен стрес в бъбречните тъкани. Бъбречната дисфункция е предизвикана от хиперхолестеролия. Експериментите са осъществени върху три групи мишки: група 1 – отглеждани на нормална диета (ND мишки), група 2 – на холестеролна диета (CD мишки), група 3 – на холестеролна диета плюс, антилипидемичния препарат холестирамин (CC мишки). Мишките на холестеролна диета се характеризират със значително повишени нива на тотален холестерол и non-HDL-холестерол в кръвната плазма, както и повишени серумни нива на урея в кръвта, пикочна киселина и креатинин, в сравнение с мишките на нормална диета. При третата група животни – на холестеролна диета и приемащи холестирамин са регистрирани леко повишени плазмени нива на общ холестерол и HDL-холестерол, но не и на non-HDL-холестерол, в сравнение с мишките на нормална диета. Серумните нива на уреята в кръвта, пикочна киселина и креатинин при CC мишки са равни на тези при ND мишки. При групата мишки на холестеролна диета се наблюдава значително повишаване на MRI сигнала след инжектиране на контрастната субстанция и запазване на сигнала, което показва висок окислителен капацитет на бъбречните тъкани; при групата на здравите мишки се регистрира слабо повишаване и бързо изчезване на MRI сигнала, непосредствено след инжектиране на mito-TEMPO, което може да се обясни с високата редуцираща способност на здравите бъбречни тъкани; умерена интензивност и относително кратък живот при третата група животни, което показва защитния ефект на антилипидемичния препарат срещу окислителното увреждане. Данните предполагат, че хиперхолестеролията предизвиква редокс-дисбаланс и оксидативен стрес в бъбреците и този процес може да бъде визуализиран с помощта на нитроксид-усилен MRI, с използване на mito-TEMPO като редокс-чувствителна контрастна сонда.

We used a mitochondria-penetrating nitroxide, mito-TEMPO, as a contrast probe for imaging of kidney dysfunction in mice, based on the redox-imbalance and oxidative stress in the renal tissues. Kidney dysfunction was triggered by hypercholesterolemia. The mice were divided in three groups: (i) on normal diet (ND; control); (ii) on cholesterol diet (CD); (iii) on cholesterol plus cholestyramine diet (CC). CD mice showed increased plasma levels of total cholesterol and non-HDL-cholesterol, as well as increased serum levels of blood urea nitrogen, uric acid and creatinine, compared to ND mice. CC mice showed slightly increased plasma levels of total cholesterol and HDL-cholesterol, but not non-HDL-cholesterol, compared to ND mice. The serum levels of blood urea nitrogen, uric acid and creatinine in CC mice were equal to those in ND mice. The MRI signal of mito-TEMPO in the kidneys was characterized by: high intensity and long life-time in CD mice, indicating a high oxidative capacity of renal tissues; poor intensity and short lifetime in ND mice, indicating a high reducing capacity of renal tissues; moderate intensity and relatively short life-time in CC mice, which shows the protective effect of lipid-lowering agents against oxidative

damage. The data suggest that hypercholesterolemia induces redox-imbalance and oxidative stress in kidneys and this process could be visualized using MRI and mito-TEMPO as a redox-sensitive contrast substance.

7. Дакова Р., Д, Лазарова, И. Авджиева, Г. Хаджидеков, **Г. Златева**, Ж. Желев, Р. Бакалова. Контраст-усилена магнитнорезонансна томография на експериментални модели. Част 1. Обработка на образи чрез използване на ImageJ скрипт, *Рентгенология и Радиология*, **57**(4), 2018, 291-300. (**SJR 0,110**)

В настоящата работа е описан алгоритъм за екстрахиране на контраст-усилени сигнали от магнитно-резонансни томографски (МРТ) образи, чрез използване на ImageJ скрипт – програма с отворен код, общодостъпна за изследователи и специалисти в областта на образната диагностика. Целта на статията е да запознае читателите с възможностите на програмата. В изследването са използвани експериментални животни под анестезия – здрави и с бъбречна дисфункция. МРТ измерванията са проведени на 7.0 Т МРТ за работа с малки животни. Обработката на образите дава възможност да се оцени степента на функционалните увреждания, на базата на промените в редокс-статуса на бъбречната тъкан и динамиката на контраста в бъбреците.

This study describes the algorithm for extracting contrast-enhanced signals from magnetic resonance images, using the ImageJ script – an open-source program available to researchers and specialists in imaging diagnostics. The aim of the article is to introduce readers to the program's capabilities. MRI was performed on experimental animals under anesthesia – healthy mice and mice with renal dysfunction, using 7.0 Tesla MRI for small animals. Image processing allows assessment of the level of functional impairment, based on changes in redox-status of renal tissues and dynamics of contrast in the kidneys.

8. Semkova S., B. Nikolova, Z. Zhelev, I. Tsoneva, **G. Zlateva**, I. Aoki, R. Bakalova. – Loading Efficiency of Polymersomes with Contrast Agents and their Intracellular Delivery: Quantum Dots Versus Organic Dyes, *Anticancer Res.*, **38**(2), 2018, 825-831. (**IF 1,935**) (**SJR 0,722**)

Цел: Контрастните наноразмерни системи за пренос на лекарствени средства за таргетно насочване към туморни клетки и солидни тумори, са от съществено значение за разработването на нови диагностични и терапевтични (тераностични) стратегии. Настоящото проучване има за цел да изследва ефективността на натоварване на полимерзоми на базата на хитозан с флуоресцентни контрастни вещества [квантови точки (QDs) и конвенционални органични багрила] и възможността да се контролира освобождаването им от полимерната матрица в клетките чрез химични модификации и електропорация. Материали и методи: Всички изследвани флуорофори са задържани в полимерната везикула чрез електростатични и хидрофилно-хидрофобни взаимодействия, без конюгиране с полимера. Заредените с флуорофор полимерзоми се характеризират с динамично разсейване на светлината, измерване на дзета-потенциал при титруване и флуоресцентна спектроскопия. Освобождаването на флуорофора от полимерзомите, пасивно или след електропорация, е регистрирано чрез 5-степенна спинултрафилтрация, комбинирана с флуоресцентна спектроскопия на горната фаза (супернатанта) на филтърната единица. Пасивно вътреклетъчно пренасяне на наночастиците към HeLa клетки е регистрирано чрез флуоресцентна конфокална микроскопия. Резултати: QD се задържат плътно и непрекъснато в полимерната матрица, докато органичните флуорофори [флуоресцеин изотиоцианат (FITC), FITC-декстран¹⁰⁰⁰⁰ и FITC-декстран⁷⁰⁰⁰⁰] се освобождават бързо от полимерзомите.

Background/Aim: Contrast nanocarriers as drugdelivery systems, capable of selective delivery to cancer cells and solid tumors, are essential for the development of new diagnostic and therapeutic (theranostic) strategies. The present study aimed to investigate the loading efficiency of chitosan-based polymersomes with fluorescent contrast

substances [quantum dots (QDs) and conventional organic dyes] and the possibility to control their release from the polymer matrix into cells by chemical modifications and electroporation. Materials and Methods: All investigated fluorophores were retained within the polymer globule via electrostatic and hydrophilic–hydrophobic interactions, without conjugation with the polymer. The fluorophore-loaded polymersomes were characterized by dynamic light scattering, zeta-potential titration, and fluorescence spectroscopy. The release of fluorophore from the polymersomes, passively or after electroporation, was detected by 5-step spinultrafiltration, combined with fluorescence spectroscopy of the upper phase (supernatant) of the filter unit. Passive intracellular delivery of the nanoparticles to HeLa cells was detected by fluorescence confocal microscopy. Results: The QDs were retained tightly and continuously in the polymer matrix, while the organic fluorophores [fluorescein isothiocyanate (FITC), FITC-dextran^{10,000} and FITCdextran^{70,000}] were released rapidly from the polymersomes.

9. Bakalova R., D. Lazarova, B. Nikolova, S. Atanasova, **G. Zlateva**, Zh. Zhelev, Ichio Aoki. – Delivery of size-controlled long-circulating polymersomes in solid tumours, visualized by quantum dots and optical imaging in vivo, *Biotechnol. Biotechnol. Equip.*, **29**(1), 2015, 175-180, DOI: 10.1080/13102818.2014.984894. (**IF 0,373**), (**SJR 0,173**)

Настоящото изследване анализира дали модифицирани с хитозан полимерзоми са подходящи за пасивно проникване в тумори, в контекста на приложението им като преносители на лекарствени средства. Проведени са *in vivo* експерименти върху модели на колоректален карцином – мишки от линията Balb/c nude, анализът е осъществен с Maestro EX 2.10 In Vivo Imaging System (филтър на възбуждане 435-480 nm и филтър на емисия 700 nm). Под анестезия мишките са инжектирани интравенозно с водоразтворими наночастици: (1) QD⁷⁰⁵-полимерзоми (среден размер ~ 120 nm; разпределение на размера ~ 10%) или (2) квантови точки QD⁷⁰⁵. При приложение на QD⁷⁰⁵ флуоресценцията се появява в областта на тумора в рамките на 1 min след инжектиране и изчезва напълно в рамките на 60 min. На 30^{та} минута се наблюдава силен флуоресцентен сигнал в черния дроб. Визуализирането на тумора с помощта на QD⁷⁰⁵ се осъществява, от ефективното навлизане на квантовата точка поради ангиогенезата. В случай на маркирани с QD⁷⁰⁵-полимерзоми веднага след инжектирането им се регистрира флуоресценция в областта на тумора и се наблюдава отлична визуализация на ангиогенната мрежа на цялото тяло. Силният флуоресцентен сигнал в областта на тумора се задържа 16 часа. Резултатите показват, че маркираните с QD⁷⁰⁵-полимерзоми се натрупват предимно в тумора, което се дължи на тяхната дълга циркулация и задържане в кръвния ток.

В областта на черния дроб се открива много слаб флуоресцентен сигнал. Данните показват, че приложението на циркулиращи дълго време в кръвния ток полимерзоми, с контролиран размер, като контрастни агенти и преносители на лекарствени антигуморни препарати, е обещаваща терапевтична стратегия.

The present study was designed to investigate whether poly-ion complex hollow vesicles (polymersomes), based on chemically modified chitosan, are appropriate for passive tumour targeting in the context of their application as drug carriers. The experiments were performed on colon cancer-grafted mice. The mice were subjected to anaesthesia and injected intravenously with water-soluble nanoparticles: (1) QD⁷⁰⁵-labelled polymersomes (average size ~120 nm; size distribution ~10%) or (2) native QD⁷⁰⁵. The optical imaging was carried out on Maestro EX 2.10 In Vivo Imaging System (excitation filter 435-480 nm; emission filter 700 nm, longpass). In the case of QD⁷⁰⁵, the fluorescence appeared in the tumour area within 1 min after injection and disappeared completely within 60 min. A strong fluorescent signal was detected in the liver on the 30th minute. The visualization of tumour using QD⁷⁰⁵ was based only on angiogenesis. In the case of QD⁷⁰⁵-labelled polymersomes, the fluorescence appeared in the tumour area immediately after injection with excellent visualization of blood vessels in the whole body. A strong fluorescent signal was detected in the tumour area within 16 hours. This indicated that QD⁷⁰⁵-labelled polymersomes were delivered predominantly into the tumour due to their long circulation in the bloodstream and enhanced permeability and retention effect. A very weak fluorescent signal was found in the liver area. The data suggest that size-controlled long-circulating polymersomes are very promising carriers for drug delivery in solid tumours, including delivery of small nanoparticles and contrast substances.

10. Желев Ж., Г. Хаджидеков, Г. Златева, Д. Лазарова, Л. Спасов, Р. Бакалова. – Флуоресцентна образна диагностика и нанофлуорофори. Част II: Мултифункционални и мултимодални наночастици и приложението им за визуализиране на живи биологични обекти, *Рентгенология и Радиология*, **51(1)**, 2012, 6-17. (*SJR 0,1*)

Част II на обзора представя примери от експерименталната диагностична практика в последните 5-6 години, които доказват предимствата на флуоресцентните наночастици пред конвенционалните органични флуорофори за визуализиране на биологични таргети *in vivo* и *in situ*. Акцентът е поставен върху стратегиите за разработване на мултимодални и мултифункционални контрастни агенти на базата на квантови точки и тяхното приложение за едновременното визуализиране на два и повече биологични таргета с използването на комбинация от различни техники за диагностика: оптична образна диагностика/магнитно-резонансна томография (OI/MRI); оптична образна диагностика /позитрон-емисионна томография (OI/PET); OI/PET/MRI.

Part II of the review presents examples of the experimental diagnostic practice from the last 5-6 years, which proves advantages of fluorescence nanoparticles over conventional organic fluorophores for imaging of *in vivo* and *in situ* targets. The accent is focused on strategies for development of multifunctional and multimodal contrast agents based on quantum dots (QD) and their application for simultaneous visualization of two or more biological targets through combination of different techniques for diagnostic imaging: optical imaging/magnetic resonance imaging (OI/MRI), optical imaging/positron-emission tomography (OI/PET).

11. Желев Ж., Г. Хаджидеков, Г. Златева, Л. Спасов, Р. Бакалова. – Флуоресцентна образна диагностика и нанофлуорофори. Част I: Предимства на флуоресцентните наночастици пред конвенционалните органични флуорофори, *Рентгенология и Радиология*, **50(4)**, 2011, 258-270. (*SJR 0,1*)

Приложението на флуоресценцията за визуализиране на структури и функционални таргети в дълбоките тъкани търпи бурно развитие през последните години. Прогресът във флуоресцентните молекулярни проби и флуоресцентния имиджинг предоставят възможност за детекция на единични клетки и дори молекули в живи организми. Високочувствителните и свръхбързи флуоресцентни молекулярни сензори и устройства за детекция правят възможно приложението на флуоресценцията във функционалната диагностика. С развитието на нови флуорофори с висок квантов добив, базирани на нанотехнологиите, както и флуоресцентни скенери с висока пространствена и времева разделителна способност, флуоресцентния имиджинг има потенциал да се превърне в алтернатива на останалите неинвазивни техники като магнитен резонанс, позитронно-емисионна томография, конвенционалните рентгенови методи, компютърната томография.

Обзорът представя настоящите схващания и бъдещите насоки за развитие на флуоресцентните наночастици – квантови точки (QD), като нова генерация от флуорофори в експерименталната и предклинична образна диагностика. В първата част се акцентира върху предимствата на QD пред конвенционалните органични флуорофори и се определят основните изисквания към „перфектния“ флуорофор за флуоресцентна дълбокотъканна образна диагностика. Анализите са съсредоточени върху преодолимите чрез QD недостатъци на флуоресцентния имиджинг *in vivo*.

The application of fluorescence in deep-tissue imaging is rapidly expanding in last several years. The progress in fluorescent molecular probes and fluorescent imaging techniques gives an opportunity to detect single cells and even molecules in live organisms. The highly sensitive and high-speed fluorescent molecular sensors and detection devices allow the application of fluorescence in functional imaging. With development of novel bright fluorophores based on nanotechnologies and fluorescence scanners with high spatial and temporal resolution, the fluorescent imaging has a potential to become an alternative of the other non-invasive imaging techniques as magnetic resonance imaging, positron-emission tomography, X-ray, computing tomography.

The review outlines the current status and future trends of fluorescent nanoparticles – quantum dots (QDs), as a new generation of fluorophores in experimental and pre-clinical fluorescent imaging diagnostic. Part 1 focuses on the advantages of quantum dots over conventional organic fluorophores and defines the major requirements to the “perfect” fluorophore for fluorescent deep-tissue imaging diagnostic. The analysis based on the limitations of fluorescent imaging *in vivo* and overcome by using quantum dots.

12. Бакалова Р., Г. Хаджидеков, Ж. Желев, Г. Златева, Л. Спасов, Ичио Аоки. – Експериментален модел за оценка на бъбречната функция с прототип на контрастно средство при 7T MRI, *Рентгенология и Радиология*, **50(4)**, 2011, 197-201. (*SJR 0,1*)

Настоящото изследване представя възможностите за приложение на нитроксилните радикали (carbamoyl-PROXYL) като ¹H-MRI контрастни средства за визуализация на хиперхолестеролемия – индуцирана бъбречна дисфункция при опитни животни и изясняване на механизмите за увреждане на бъбреците, причинени от холестерол. Контрастното средство е аплицирано в 3 пъти по-ниска концентрация от леталната доза (LD50) за интравенозно приложение при C57Bl/6 мишки. Екскрецията чрез бъбреците прави това контрастно вещество безопасно за приложение при бозайници в определените дози и подходящ кандидат за апробиране в клиничната практика. Резултатите са сравнени с тези получени при приложение на конвенционално ¹H-MRI контрастно средство Gd/DTPA при оценка на бъбречната функция при експериментални модели с опитни животни и при човека.

The present study shows that nitroxide derivative (carbamoyl-PROXYL) is suitable ¹H-MRI contrast probe for visualization of hypercholesterolemia – induced renal dysfunction in intact animals and clarifying the mechanism(s) of renal damage mediated by cholesterol. The probe was applied in a concentration, which was 3 times lower than the LD50 for intravenous administration in C57Bl/6 mice since the probe is excreted by kidneys, it could be considered harmless for mammals in the selected dose and appropriate candidate for translational research. The data were compared with dose, obtained by conventional ¹H-MRI contrast agent Gd/DTPA for assessment of renal function in experimental animals and patients.

13. Valcheva E., M. Baleva, G. Zlateva. – Thickness Dependence of Surface and Interface Phonon-Polariton Modes in InN/AlN Nanolayers, *Solid State Phenomena*, 159, 2010, 77-80, DOI: 10.4028/www.scientific.net/SSP.159.77. (*IF 0,493*), (*SJR 0,215*)

Изследвани са условията за поява и наблюдение на повърхностни и интерфейсни фонон-поляритонни (SPP и IPP) модове в тънки слоеве InN, отложени върху сапфир с AlN буфер. Получени са теоретични дисперсионни криви на IPP модовете в системата въздух/InN/AlN/сапфир за различна дебелина на слоя InN. Особеностите в експериментално получените инфрачервени спектри на отражение се свързват с появата на интерфейсни фонон-поляритонни възбуждания при вълнови числа между модовете TO и LO.

We study the conditions for appearance and observation of surface and interface phononpolariton (SPP and IPP) modes in thin InN layers grown on sapphire using AlN buffer. Theoretical dispersion relations of the IPP modes in the system air/InN/AlN/sapphire for different thickness of the InN layer are obtained. Features in the experimentally measured infrared reflectance were associated with the appearance of interface phonon-polariton excitations at wave-numbers between the TO and LO modes.

14. Zlateva G., Tsankova E. – Application of Innovative Methods to Optimize the Learning Process in Physics for Medical Students, *AIP Conference Proceeding: 7th International*

Conference of Balkan Physical Union, Edited by A. T. Angelopoulos and T. Fildisis, 1203, 2010, 1298-1301, DOI: 10.1063/1.3322359. (**SJR 0,166**)

За разлика от курсовете по химия и биология в гимназиите, които заемат вниманието и интереса на учениците, тъй като те трябва да постигнат максимални резултати на изпитите за прием във висшите медицински училища, физиката остава встрани от техния интерес. Стремехът към пробуждане на интереса на студентите по медицина към часовете по физика и разнообразяване на учебния процес изисква непрекъснато търсене на нови форми на организация на този процес, за да се изпълни основната задача на образованието: оптимално развитие на всеки студент и създаване на условия за творческа работа с възможно най-висока производителност. Използването на иновации в обучението по физика, насочени към обучение по нетрадиционен начин, превръща пасивното учене в активен творчески процес. Това позволява бързо идентифициране и компенсиране на пропуските в знанията, което от своя страна води до рационализиране и по-пълно и траен контрол на учебното съдържание. Целта на изследването е анализ и оценка на ефективността от прилагането на иновативни образователни методи за повишаване на мотивацията и качеството на обучението по физика на студентите по медицина. Дискусията се основава на мненията, изразени в анкети на студентите и резултати от различни форми на обратна връзка.

Unlike chemistry and biology courses in the high schools which occupy the attention and interest of students as they need to achieve maximum results of examinations for admission in higher medical schools, physics remains away from their interest. Striving for awakening the interest of medical students to classes in physics and diversification of the learning process requires the continuous search of new forms of organization of this process in order to fulfill the main task of education: optimal development of each student, creating conditions for creative work with the highest possible productivity. Using innovations in teaching physics, aimed at the purpose of training in non-traditional way, transforms the passive learning in an active creative process. This allows rapid identification and compensation of gaps in the knowledge, which in turn leads to a rationalization and a more complete and lasting control of educational content. The aim of the study is analysis and evaluation of the effectiveness of the implementation of innovative educational methods to increase motivation and the quality of teaching physics to students of medicine. The discussion is based on the opinions expressed in surveys of students and results of various forms of feedback.

15. Valcheva E., M. Baleva, **G. Zlateva**. – Surface and interface-related phonon modes in InN/AlN nanolayer structures, *Mater. Sci. Eng. B-Solid State Mater. Adv. Technol.*, 165(3), 2009, 153-155, DOI: 10.1016/j.mseb.2009.09.016. (IF 1,715), (**SJR 0,944**)

Изследвани са условията за поява и наблюдение на повърхностни и интерфейсни фонон-поляритонни (SPP и IPP) модове в тънки слоеве InN, отложени върху сапфир с AlN буфер. Получени са теоретични дисперсионни криви на IPP модовете в системата въздух/InN/AlN/сапфир за различна дебелина на слоя InN. Наблюдавани са други особености в спектрите, освен тези, дължащи се на оптичните фонони на съединенията. Асиметрията в експериментално наблюдаваните пикове на рамановите линии е свързана с появата на интерфейсни фонон-поляритонни възбуждения при вълнови числа между модовете TO и LO, които не са докладвани досега.

We study the conditions for appearance and observation of surface and interface phonon-polariton (SPP and IPP) modes in thin InN layers grown on sapphire using AlN buffer. Theoretical dispersion relations of the IPP modes in the system air/InN/AlN/sapphire for different thickness of the InN layer are obtained. Features, additional to those due to the compounds optical phonons, are observed. The asymmetry in the experimentally observed Raman mode peaks is associated with the appearance of interface phononpolariton excitations at wave-numbers between the TO and LO modes, which are not reported by now.

16. Baleva M., **G Zlateva**, T. Tsvetkova, S. Balabanov, L. Bischoff. – Vibrational Spectra of Silicon Implanted Polymethyl-methacrylate (PMMA) and Poly-propylene (PP), *J. Optoelectron. Adv. Mater.*, **11**(10), 2009, 1420-1423. (*IF* 0,433), (*SJR* 0,283)

Използвана е инфрачервена (IR) и раманова спектроскопия за охарактеризиране на различни полимерни материали, имплантирани с нискоенергийни Si⁺ йони (E = 30 keV, D = 1,1017 cm⁻²). Изследвани са два вида полимери – полиметилметакрилат (PMMA) и полипропилен (PP). Имплантирането на силициеви йони води до разрушаване на връзките в субстратните структури и появата на новообразувани връзки. По този начин изследванията на IR и рамановите спектри показват, че имплантирането на Si⁺ в PMMA и PP води до образуване на аморфен и нанокристален графит, предимно в PP пробите. Наличието на частици SiC и нереагирани Si атоми също се наблюдава в имплантирания полимерен материал.

Infra-red (IR) and Raman spectroscopy studies were used to characterize different polymer materials implanted with low energy Si⁺ ions (E = 30 keV, D = 1.1017 cm⁻²). Two kinds of polymer were studied – poly-methyl-methacrylate (PMMA), and poly-propylene (PP). Silicon ion implantation resulted in the breaking down of bonds in the substrate structures, and the emergence of newly formed bonds. The IR and Raman studies thus show that the implantation of Si⁺ into PMMA and PP leads to the formation of amorphous and nano-crystalline graphite, predominantly in the PP samples. The presence of SiC particles and unreacted Si atoms is also observed in the implanted polymer material.

17. Baleva M., **G Zlateva**, A. Atanassov, M. Marinova, E. Polychroniadis. – Polariton modes in ion-beam synthesized Mg₂Si nanolayers, *Journal of Physics: Conference Series*, 113, 2008, 012042, DOI: 10.1088/1742-6596/113/1/012042. (*SJR* 0,264)

Изследвано е микро-раманово разсейване на нанослоево Mg₂Si, отложени върху Si матрица. Образците са получени чрез йонно-лъчев синтез, последван от бързо термично отгряване. Измерено е рамановото разсейване от повърхностни и интерфейсни фононни поляритони. Експерименталните резултати са интерпретирани на базата на дисперсионните криви, изчислени за слоеве с различна дебелина. Изместването на поляритонните особености в спектрите за различните образци е в съгласие с изменението на дебелината на нанослоя.

Micro-Raman scattering of a Si matrix with Mg₂Si nanolayers on it is studied. The samples are prepared by ion-beam synthesis followed by rapid thermal annealing. We succeeded in measuring Raman scattering by surface and interface phonon polaritons. The experimental results are interpreted on the basis of the dispersion relations calculated for layers with different thickness. The shift of the polariton modes from sample to sample is in agreement with the variation of the nanolayer's thickness.

18. Marinova M., M. Baleva, **G. Zlateva**. – Resonant Raman and micro-Raman scattering from Si matrix with unburied β-FeSi₂ nanolayers, *J. Nanosci. Nanotechnol.*, **8**(2), 2008, 775-779, DOI: 10.1166/jnn.2008.a055. (*IF* 1,929), (*SJR* 0,836)

Изследвани са чрез раманово разсейване образци, представляващи Si матрица с нанослоево от полупроводниковия β-FeSi₂ силицид. Неполаризирани раманови спектри на образците са измерени в две различни конфигурации. Установено е, че характерните за β-FeSi₂ раманови линии се виждат в спектрите, взети при ъгъл на падане от около 45°, докато в геометрията на обратно разсейване се наблюдава само сравнително интензивна широка особеност. Разликата в спектрите се интерпретира с появата на повърхностни поляритонни моди на оптичните фонони в наноразмерните слоеве в геометрията близка до обратно разсейване. Изследвано е резонансното раманово разсейване при ъгъл на падащата светлина от около 45° и са

определени енергиите на междוזонните преходи в изследвания енергиен диапазон. Известно е, че резонансното раманово разсейване изглежда дори по-прецизен метод за определяне на енергии на междוזонните преходи от модулационната спектроскопия. Твърдим, че определените в резултат на изследването енергии на преходите в този диапазон за първи път са определени с такава прецизност.

Samples, representing Si matrix with nanolayers of the semiconducting β -FeSi₂ silicide are studied by Raman scattering. The unpolarized Raman spectra of the samples are measured in two different configurations. It is found that the characteristic β -FeSi₂ Raman modes are seen in the spectra, taken at incident angle of about 45°, while only comparatively intensive broad feature is detected in a back-scattering geometry. The difference in the spectra is interpreted with the appearance of surface polariton modes of the optical phonons in the nanosized layers in near back-scattering geometry. The resonant Raman scattering is investigated at incident light angle of about 45° and the energies of the interband transitions in the investigated energy range are determined. It is known that the resonant Raman scattering appears to be even more precise method for the determination of the interband transitions energies than the modulation spectroscopy. Thus, we claim that the energies determined here are firstly determined with such a precision.

19. Baleva M., A. Atanassov, M. Marinova, **G. Zlateva**, N. Todorov. – Raman scattering of Si matrix with randomly distributed nanoparticles of semiconducting silicides in it, *J. Nanosci. Nanotechnol.*, **8**(2), 2008, 768-774, DOI: 10.1166/jnn.2008.a054. (**IF 1,929**), (**SJR 0,836**)

Изследвани са чрез раманово разсейване образци, представляващи Si матрица с нанослоеве от полупроводниковите силициди β -FeSi₂ и Mg₂Si. Неполяризираните раманови спектри на образците са интерпретирани в рамките на появата на интерфейс-фононни поляритони. Теоретичните дисперсионни криви на интерфейс-фононните поляритони в системата Si/силицид/Si са получени от уравненията на Максвел. Сравнението на теоретичните пресмятания и експерименталните наблюдения е достатъчно добро. Наблюдава се еволюция на линиите в рамановите спектри при различни технологични условия на получаване на образците.

Samples, representing Si matrix with nanoformations of the semiconducting silicides β -FeSi₂ and Mg₂Si are studied by Raman scattering. The unpolarized Raman spectra of the samples are interpreted in the framework of the appearance of interface-phonon polaritons. The theoretical dispersion relations of the interface-phonon polaritons in the system Si/silicide/Si are obtained from the Maxwell equations. The comparison of the theoretical calculations and the experimental observations appeared to be sufficiently good. An evolution of the features in the Raman spectra on the experimental conditions is observed.

II. Публикации в нереферирани списания с научно рецензиране или в редактирани колективни томове.

39. Бакалова Р., Д. Лазарова, **Г. Златева**, Ж. Желев, Л. Спасов, И. Аоки. – Визуализация и свръхпродукция на супероксидни радикали в живи клетки и хидроксили усилващи магнитно-резонансни изображения – нов поглед в молекулярните механизми на функционалния MRI, *Годишник на Софийски университет “Св. Климент Охридски”*, **2**, 2017, 123-134.

В настоящата статия са представени резултати за ролята на супероксидния радикал в усилване на контраста в T₁- магнитно-резонансни изображения (MRI) на живи клетки и моделни системи – в присъствие и отсъствие на хидроксили (контрастни вещества), като резултат от намаляване на релаксационното време T₁.

Свърхпродукцията на супероксидни радикали в живи клетки беше индуцирана чрез третиране с ротенон (инхибитор на Комплекс I на митохондриалната дихателна верига) и 2-метокси естрадиол (инхибитор на супероксид дисмутаза) (2-ME/Rot). MRI изследванията бяха проведени на 7T MRI апарат (на фантоми). Свърхпродукцията на супероксид в 2-ME/Rot-третираните клетки беше потвърдена чрез конвенционален дихидроетидиев тест. В присъствие на нитроксидни сонди (mito-TEMPO), интензитетът на MRI-сигнала в 2-ME/Rot-третираните клетки беше ~30-40% по-висок, в сравнение с този в нетретираните клетки или клетъчни култури. В моделни системи (без клетки) беше установено, че супероксидът, но не и водородният пероксид, повишава интензитета на T₁-контрастния MRI сигнал на мито-TEMPO. Освен това супероксидът възстановява MRI контраста в T₁-изображение на mitoTEMPOH – неконтрастен (диамагнитен) аналог на мито-TEMPO.

Резултатите от тази работа откриват отделно направление за изследване на нови възможности във функционалния MRI – детектиране на метаболитна активност при свърхпродукция на супероксид, както и при нарушения на баланса между супероксида и водородния пероксид – един много важен механизъм при изясняване на фините молекулни механизми за регулация при много патологични процеси (напр. канцерогенеза, невродегенерация, атеросклероза, възпаления и др.). Визуализацията на митохондриалната активност в реално време може да бъде решаваща за изясняване на молекулните механизми при функционалния MRI в неговата най-широко приета дефиниция – метод за изследване на връзката между церебралния кръвен ток и нервната активност.

Here we report that superoxide radical is involved in the enhancement of T₁-weighted magnetic resonance imaging (MRI) contrast in living cells and model systems – in the absence and presence of nitroxides as contrast substances, due to the effect of T₁ shortening.

An overproduction of superoxide in living cells was induced by treatment with rotenone (an inhibitor of Complex-I of the mitochondrial respiratory chain) and 2-methoxyestradiol (an inhibitor of superoxide dismutase)(2-ME/Rot). The MRI measurements were performed on 7T MRI (on phantoms). The overproduction of superoxide in 2-ME/Rot-treated cells was confirmed by a conventional dihydroethidium-test. In the presence of nitroxide probe (mito-TEMPO), the intensity of MRI signal in 2-ME/Rot-treated cells was ~30-40% higher, in comparison with that in non-treated cells or culture media. In model (cell-free) systems, we observed that superoxide, but not hydrogen peroxide, increased the intensity of T₁-weighted MRI signal of mito-TEMPO. Moreover, the superoxide restored the T₁-weighted MRI contrast of mito-TEMPOH – a non-contrast (diamagnetic) analogue of mito-TEMPO.

This report gives a direction for discovering new opportunities for functional MRI – for detection of metabolic activity, accompanied by overproduction of superoxide, as well as by disturbance of the balance between superoxide and hydrogen peroxide – a very important approach to clarify the fine molecular mechanisms in the regulation of a lot of pathologies (e.g., carcinogenesis, neurodegeneration, atherosclerosis, inflammation, etc.). The visualization of mitochondrial activity in real-time can be crucial to clarify the molecular mechanism of the functional MRI in its commonly accepted definition – as a method for detection of neurovascular coupling.

40. Ilieva I., G. Gyulchev, **G. Zlateva**. – Development of thermal and visual imaging system for monitoring plant growth and status in Svet-3 space greenhouse: requirements and camera selection, *Proceedings SES 2017 – Space, Ecology, Safety*, Thirteenth International Scientific Conference, Sofia, 2 – 4 November 2017, 130-133.

Основна функция в бъдещите Биологични системи за осигуряване живота на екипажите при продължителните мисии се отнежда на растенията. В космически условия експерименти с отглеждане на растения се провеждат от 45 години, но въпреки натрупания опит в областта на „космическото растениевъдство”, все още в космическите оранжерии (КО) се създават стресови условия за развитие на растенията. Концепцията за адаптивно управление на КО Свет-3 предвижда включване на обратна връзка от статуса на растенията в процеса на контрол на параметрите на околната среда с цел да се преустанови създаването на неблагоприятни условия и да се оптимизира средата за отглеждане на растенията. Цел на настоящата разработка е надграждането на Системата за мониторинг растежа и статуса на растенията в КО

Свет-3, чрез добавяне на камера за заснемане растежа и развитието на растенията (VIS камера), и термо камера (IR камера) за заснемане температурата на листата. Би-спектрална (VIS и IR) камера FLIR AX8 (FLIR Systems Inc., USA) е приложена в мониторинговата система на КО Свет-3 поради съответствието на спектралните и оптичните ѝ характеристики с топлинното излъчване на растенията и мащаба на заснеманата листна площ на растенията, както и поради възможността получените изображения да бъдат анализирани и данните от тях да бъдат включени към PLCs.

Plants will play key role in the future Biological life support systems to sustain crews' life during long duration space missions. Plants are grown in space for more than 45 years and although significant knowledge is gained in the field of "space horticulture" stressful conditions are still being created in the space greenhouses (SG). The concept for adaptive control of Svet-3 SG envisions control of the environmental parameters by feedback from the plant physiological status with the scope to prevent creation of suboptimal conditions for plant growth and to optimize the environment. The aim of this study is to upgrade the plant growth and status monitoring system of Svet-3 SG with visible light (VIS) camera for imaging of plant growth and development, and thermal (IR) camera for imaging of leaf temperature. FLIR AX8 (FLIR Systems Inc., USA) bispectral (VIS and IR) imaging camera was implemented in the Svet-3 monitoring system. The spectral and optical characteristics of the camera suited well with plants' thermal emissivity and scale of leaf area being measured. FLIR AX8 also has built-in support to connect to industrial control equipment such as PLCs, and allows sharing of image analysis and results for control

41. Хаджидеков Г., Д. Лазарова, П. Гецов, Г. Златева, Р. Бакалова, Л. Спасов. – Експериментален модел за регистриране на тъканния редокс-статус в допаминергичната област на мозъка с магнитно-резонансна томография, *Годишник на Софийския университет "Св. Климент Охридски", Медицински факултет*, 1, 2015, 174-185.

Настоящата статия е посветена на нова методика за визуализиране на продукцията на супероксидни радикали в допаминергичната област на мозъка при болестта на Паркинсон. В основата на метода е редокс-цикълът на нитроксилния дериват mito-ТЕМПО, който прониква през кръвно-мозъчната бариера, клетъчната и митохондриалната мембрани и се характеризира с MRI T₁ контраст. Експериментите са проведени върху мишки от линията C56Bl/6, разделени в две групи – здрави и третирани с 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрахидропиридин (МРТР). При здравите животни нитроксид-усиленият MRI сигнал е сравнително слаб и кратък (време на полуживот~40 сек.; продължителност~80 сек.). Профилът на хистограмите показва, че здравите мозъчни тъкани имат висока редуцираща способност по отношение на mito-ТЕМПО. При МРТР-третираните мишки, нитроксид-усиленият MRI сигнал е силен и продължителен (време на полуживот >20 мин.; продължителност >20 мин.), особено в допаминергичните области на мозъка. Хистограмите показват висока окислителна активност на допаминергичните тъкани на МРТР-третираните мишки. Тези резултати са директно доказателство, върху интактни животни, че супероксидният радикал е главен индуктор и/или медиатор за невродегенеративните увреждания при болестта на Паркинсон.

We report a new methodology for direct visualization of superoxide production in the dopaminergic area of the brain in Parkinson's disease, based on redox cycle of mito-TEMPO – a blood-brain barrier-, cell-, and mitochondria-penetrating nitroxide derivative with superoxide scavenging properties and T₁ magnetic resonance imaging (MRI) contrast. The experiments were conducted on healthy and 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)-treated mice. In healthy mice, the nitroxide-enhanced MRI signal was weak and short-lived (half-life ~40 sec; duration ~80 sec). The profile of the histograms indicated a high reducing activity of normal brain tissues against mito-TEMPO. In MPTP-treated mice, the nitroxide-enhanced MRI signal was strong and long-lived (half-life>20 min; duration>20 min), especially in the dopaminergic area of the brain. The histograms indicated a high oxidative activity in dopaminergic tissues of MPTP-treated mice. The results approve directly, on intact mammals, that superoxide is a major inducer and/or mediator of neurodegenerative damage in Parkinson's disease.

42. Цанкова Е., Г. Златева, В. Костадинова – Игровата методика в учебния процес през погледа на обучаваните, *Science & Technologies*, Volume III: Education, Number 8, 2013, 76-80.

В рамките на педагогически експеримент, изследващ ефекта от прилагане на игрова методика в обучението по биология в средното училище и по биохимия във висшето училище и влиянието на включването на дидактическите игри в обучението върху степента на овладяване и трайността на знанията, е проведена анкета сред учениците и студентите, участващи в експеримента, с една и съща частично стандартизирана анкетна карта, въпросите в която касаят мнението им относно провеждането на конкретни дидактически игри. Анализът на анкетата показва, че повечето обучавани смятат, че игровата методика способства за по-лесно и привлекателно възприемане на сложната теоретична материя, създава условия за реализиране на реално съществуващи интердисциплинарни връзки, разширява познавателния кръгзор на учащите се и води до задълбочаване, осмисляне и трайно усвояване на онези знания, които имат реално приложно значение. От анализ на мнението на обучаващи се от различни възрастови групи, може да се направи извод, че игрите в методиките на обучение са приложими не само за по-малките ученици, но и за учениците в гимназиите и студентите във висшите училища, ако създадените дидактически игри, са съобразени с възрастта.

In frame of a pedagogical experiment in the application of game method in teaching biology in high school and biochemistry at the university, the influence of the inclusion of didactic games in training on the degree of possessing and permanence of knowledge. High school students and University students participating in the experiment were surveyed with the same partially standardized questionnaire, the questions which concern their views on the implementation of specific didactic games. The main findings of the survey show that most learners believe that gaming method facilitate easier and more attractive perception of complex theoretical material, creates conditions for the realization of real interdisciplinary connections, expand the cognitive horizons of students and leads to a deepening understanding and sustainable utilization of the knowledge that a real practical importance. Analyzing the opinion of trainees from different age groups can be done and concluded that gaming in teaching methodology is applicable not only for the younger students, but for students in high schools and students in higher education, if you create didactic games consistent with the age of the students.

43. Цанкова Е., Е. Стоименова, Г. Златева. – Сравнително изследване на ефекта от прилагане на игрова методика в учебния процес по биология в средното и висшето училище, *Science & Technologies*, Volume II: Education, Number 8, 2012, 102-106.

Игровите педагогически технологии се прилагат успешно в обучението, както на деца, така и на възрастни. Играта е особено ефективна и привлекателна, когато е разработена съобразно целите на обучение и учебното съдържание и е адаптирана спрямо възрастовите особености на учащите се. Биохимията, като част от обучението по биология в горен курс, обикновено затруднява учениците, което от своя страна кара преподавателят да търси начини да ги заинтригува, за да успеят да усвоят основните познания. Но ако обучението и/или проверката на знанията се проведе в игрови формат, тя би могла да стане значително по-интересна, увлекателна и нестресираща ги. Защото игровата методика предразполага към непринудено усвояване на знания и по-лесно разрешаване на поставените им задачи.

Представено е изследване на ефекта от прилагане на игрова методика в учебния процес по биология в средното и висшето училище. Предлагаме алтернативни варианти на дидактически игри на тема „Фотосинтеза“, адаптирани за 9 и 11 клас, които стимулират интереса на учащите, подтикват ги към самостоятелност и нестандартно мислене и развиват способността им за работа в екип.

Резултатите от проведения педагогически експеримент по биология ни дават основание да считаме, че прилагането на различни модели на дидактически игри осигурява условия за оптимизиране на процеса на обучение както в средното, така и във висшето училище.

Educational game technologies can be applied successfully in teaching children and adults. The game is very effective and attractive when is designed exactly for the purpose of teaching and educational content is adapted to the age of the students. Biochemistry as part of teaching biology in secondary schools usually is difficult for the students, so the teacher usually seeks ways to intrigue and make them learn basic knowledge. But if teaching and /or exam is as game, it could become much more interesting and fascinating and unstressed for the students. Game methodologies predispose to learning naturally and easily solve the tasks. Here we present a study of the application of game methods effects in biology teaching in high school and university. We offered didactic games variants for photosynthesis, adapted for the 9th and 11th classes that stimulate interest in the student, encourage them to be self-reliance and original thinking and develop their capacity for teamwork. The results of this experiment make us believe that the applying different models didactic games provide conditions for optimizing the process of teaching both in secondary and higher schools.

44. Tsankova E., D. Lazarova, A. Tsanova, Ts. Marinova, P. Jotovskii, Iv. Minkov, **G. Zlateva**. – Application of Innovation Methods at Foreign Students in Medicine for Optimization of Learning Process in Pre-clinical Education, *Trakia Journal of Sciences*, **8(3)**, 2010, 373-375.

ЦЕЛ: Целта на това изследване е да проследи необходимостта от създаване на терминологичен справочник на български и английски език, включително термини и фрази, често срещани в специализираната литература. Тези термини и фрази трябва да бъдат обяснени лесно, по изчерпателен начин, без да се намаляват тяхната научна стойност, в част от изучаваните доклинични дисциплини: Биология на човека, Цитология и Хистология, Физика, Биофизика, Химия, Биохимия и Анатомия на човека.

МЕТОДИ: Проведено е анонимно проучване сред чуждестранни студенти, относно необходимостта от създаване на терминологичен справочник на български и английски език и предпочитано оформление на образователен наръчник.

РЕЗУЛТАТИ: Повечето от студентите одобряват идеята за създаване на такъв наръчник, намирайки го за полезен при усвояване на знанията по предклиничните дисциплини.

ЗАКЛЮЧЕНИЯ: Въз основа на анализа на педагогическия експеримент, може да се заключи, че резултатите от анкетите напълно съответстват на прякото наблюдение на преподавателите по различните дисциплини и затвърждават мнението им, относно необходимостта от създаване на такъв наръчник и прилагане на допълнителни форми на обучение.

PURPOSE: Purpose of this study is to follow the necessity of creation of terminological reference book in Bulgarian and English language, including terms and phrases, common in the specialized literature. These terms and phrases have to be explained easily in comprehensive way, without reducing their scientific value, in part of the studied pre-clinical disciplines: human biology, cytology and histology, physics and biophysics, chemistry and biochemistry, and human anatomy.

METHODS: Anonymous inquiry was conducted among foreign students, regarding necessity of creation of terminological reference book in Bulgarian and English language and preferred design of educative handbook.

RESULTS: Most of the students approve the idea of creating such handbook, finding it useful in assimilation of knowledge in pre-clinical disciplines.

CONCLUSIONS: Based on the analysis of the pedagogical experiment, it could be concluded that inquiry results completely match the direct observation of lecturers in different disciplines and strengthen their opinion regarding the need of creating such handbook and implementation of additional forms of education.

45. **Златева Г.**, Н. Попдимитрова, А. Гегова, М. Милева, Д. Владимирова. – Съдържание на курса по физика за медицинските специалности и подбор на образователни технологии,

Сборник доклади от XXXVIII Национална конференция по въпроси на обучението по физика, Ловеч, 8-10 април 2010 г., 179-182.

В статията се коментира мотивацията на студентите от медицинските специалности за задължителното им обучение по физика и възможностите за нейното повишаване с правилен подбор на различни образователни технологии. В резултат на проведено анкетно проучване, са получени резултати за тези от педагогическите методи, които оказват най-силно влияние върху интереса на студентите и възможностите за придобиване на нужните знания.

The article comments on the motivation of medical students for their obligatory education in physics and the possibilities for its increase with the right selection of different educational technologies. As a result of a conducted survey, were identified those pedagogical methods that have the strongest impact on students' interest and opportunities to acquire the necessary knowledge.

46. Гегова А., Н. Попдимитрова, Г. Златева, Д. Владимирова, М. Милева. – Осъвременяване курса по медицинска физика с оглед връзка и значение за клиничните дисциплини, *Сборник доклади от XXXVIII Национална конференция по въпроси на обучението по физика, Ловеч, 8-10 април 2010 г., 141-144.*

Ролята на приложната физика за бурното развитие на образно-диагностичните методи в медицината е несъмнена. Конкретните приложения, представени с примери при изучаването на профилирания курс по физика за медицинските специалности, при запознаването им с физичните основи на различните методи за образна диагностика, води до значително повишаване на интереса и мотивацията за обучение на студентите. В статията са представени примери за такива приложения, които да бъдат използвани в курса на обучение – основно при поставяне на комплексни диагнози на заболявания на централната нервна система.

The role of applied physics in the rapid development of imaging-diagnostics methods in medicine is unquestionable. The specific applications presented with examples in the study of the profiled course in physics for medical specialties, in acquainting them with the physical basis of different methods of imaging diagnostics, leads to a significant increase in interest and motivation for learning. The article presents examples of such applications to be used in the training course – mainly in the complex diagnostics of diseases of the central neural system.

47. **Zlateva G. A., M. I. Baleva.** – Surface and interface polaritons of the optical phonons in Mg₂Si nano-layers with rough surfaces, *Bulg. J. Phys.*, **36**(2), 2009, 131-138, http://www.bjp-bg.com/papers/bjp2009_2_131-138.pdf.

Изследвани са нанослоеви от Mg₂Si, вградени в Si матрица чрез йонно-лъчев синтез. Слоевите са получени с една и съща доза имплантирани Mg йони, но с различни енергии на имплантиране, като по този начин са формирани на различна дълбочина в матрицата. Повърхността на пробите е изследвана чрез атомно-силово микроскопия (АСМ) и е определена грападостта. В получените спектри на раманово разсейване на образците, наред с характерните фононни моди на Mg₂Si, се наблюдават и допълнителни особености. Тези особености се обясняват с генериране на повърхностни и интерфейсни фонон-поляритонни моди. Образците са разгледани като четирислойна структура. Дисперсионните криви на поляритонните моди са изчислени от граничното условие за непрекъснатост на поляритонното електрично поле. Особеностите в спектрите са интерпретирани на базата на изчислените дисперсионни криви и е оценена ролята на грападостта на повърхността.

Nanolayers of Mg₂Si, embedded into Si matrix by ion-beam synthesis are studied. The layers are prepared with the same dose of the implanted Mg ions but with different energies of implantation and thus they are formed at different depth in the matrix. The surface of the samples is studied by atomic force microscopy (AFM) and the roughness height is determined. Raman scattering spectra of the samples are obtained and along with the characteristic Mg₂Si phonon modes additional features are observed. These features are assigned to generation of surface and interface phonon-polariton modes. The samples are considered as a four-layered structure. The dispersion relations of the polariton modes are calculated from the boundary condition for a continuity of the polariton electric field. The features in the spectra are interpreted on the base of the calculated dispersion relations and the role of the surface roughness is evaluated.

48. Baleva M. I., G. A. Zlateva. – Interface Plasmon-Phonons Modes in Ion-Beam Synthesized Mg₂Si Nanolayers, *Bulg. J. Phys.*, **36**(2), 2009, 124-130, http://www.bjp-bg.com/papers/bjp2009_2_124-130.pdf.

Изследвани са раманови спектри на образци, представляващи n- и p-тип Si матрица с нанесени Mg₂Si нанослое, получени чрез йонно-лъчева имплантация. Освен особеностите в рамановите спектри, свързани с поляритонните моди с честоти между тези на фононите TO и LO, се откриват допълнителни особености извън този интервал. Честотите на тези особености са много чувствителни към плазмената честота, като са различни в n- и p-тип Si матрица и към времето за отгряване. Времето за отгряване предполага генериране на интерфейсни режими на плазмон-фонони. Изчислени са честотите на интерфейсните плазмон-фононни моди и са сравнени с експерименталните резултати. Оценен е порядъкът на концентрацията на заряди в Mg₂Si, за което не са налични данни в литературата.

Raman scattering of samples, representing n- and p-type Si matrix with unburied Mg₂Si nanolayers, formed by ion-beam synthesis, are studied. Despite the features in the Raman spectra attributed to the polariton modes with frequencies between those of the TO and LO phonons, additional features outside this interval are detected. The frequencies of these features are very sensitive to the plasma frequency, being different in the n- and p-type Si matrix and to the annealing time. The latter implies the generation of interface plasmonphonons modes. The frequencies of the interface plasmon-phonon modes are calculated and compared with the experimental results. The order of the carrier concentration in Mg₂Si, the data of which are not available in the literature, is evaluated.

49. Златева Г., Н. Попдимитрова, А. Гегова, М. Милева, Д. Владимирова. – Анализ на взаимодействието между обучението по физика в средното училище и висшите медицински училища, *Сборник доклади на XXXVII Национална конференция по въпросите на обучението по физика*, Русе, 2-5 април 2009, 76-79.

В статията са сравнени успеваемостта на студентите по медицина от курса им по физика в университета и от средното училище. Средният успех във висшето училище е значително по-нисък, но разликата със средното училище е по-голяма за студентите с успех, по-нисък от 5,75 по физика от гимназията. Проведено е анкетно проучване относно самооценката на студентите за подготовката им по физика от средното училище. Около два пъти повече студенти смятат, че средното училище не им е дало добра подготовка по физика, в сравнение с тези, които отговарят положително. Направени са изводи, относно необходимостта и възможностите за повишаване на качеството на обучение във висшето училище, за да се преодолее този дефицит в познанието на студентите

The article compares the grades of medical students in their physics course at university and high school. The average grade in the university is significantly lower, but the difference with high school is greater for students with grades lower than 5.75 in high school physics. A survey was conducted on the self-assessment of students about their

preparation level in physics, coming from high school. About twice as many students think that high school did not prepare them enough in physics compared to those who answered positively. Conclusions were drawn about the need and opportunities to improve the quality of higher education in order to overcome this deficit in students' knowledge.

50. Попдимитрова Н., Г. Златева, А. Гегова, М. Милева, Д. Владимирова. – Обучението по физика и биофизика в медицинските висши училища, ролята му за клиничните и предклиничните дисциплини и връзката с обучението по физика и биология в средното училище, *Сборник доклади на XXXVII Национална конференция по въпросите на обучението по физика*, Русе, 2-5 април, 2009, 97-100.

Дискутират се и са показани доказателства от анкетно проучване за предимствата на профилираната форма на задължителния курс по физика за студенти по медицина, представяща най-важните приложения на физиката в областта на медицината. Недостатъчната подготовка по физика от средното училище, обаче, до голяма степен възпрепятства получаването на удовлетворителни резултати от обучението в университета, тъй като липсват базови познания, които няма как да бъдат наваксани в профилирания курс по физика.

Evidence from a survey on the advantages of the specialized form of the mandatory physics course for medical students, presenting the most important applications of physics in the field of medicine, is discussed and presented. Insufficient high school physics knowledge, however, largely hinders satisfactory university education results, as there is a lack of basic knowledge that cannot be compensated in a specialized physics course.

51. Гегова А., Н. Попдимитрова, Г. Златева, М. Милева, Д. Владимирова. – Ролята на физичните фактори на околната среда върху здравето на човека в обучението по физика в средните и висшите училища, *Сборник доклади на XXXVII Национална конференция по въпросите на обучението по физика*, Русе, 2-5 април, 2009, 245-248.

В учебната програма по физика за медици се изучава физичната природа и въздействието върху човешкия организъм на част от физичните фактори на средата – атмосферно налягане, влажност на въздуха, шум, магнитни полета, нейонизиращи и йонизиращи лъчения. При обучението по физика, познанията за тези фактори трябва да се разширяват, допълват и задълбочават в посока на влиянието им върху човешкия организъм и защитата от тяхното увреждащо действие.

Обект на нашата работа е разширено представяне на механизмите на биологичното действие, последиците и методите за защита на два примерно избрани физични фактора на околната среда – атмосферно налягане и йонизиращи лъчения. Предложеният модел за представяне на информацията може да се използва и за останалите фактори в съкратен вариант за средното училище и в пълен – за обучението медицина.

The Physics curriculum for medical students covers the physical nature and the impact on the human body of some of the physical factors of the environment – atmospheric pressure, humidity, noise, magnetic fields, non-ionizing and ionizing radiation. In Physics education, knowledge of these factors must be expanded, supplemented and focused towards their impact on human body and protection from their damaging effects.

The object of our work is an extended presentation of the mechanisms of biological action, consequences and methods for protection of two randomly selected physical environmental factors – atmospheric pressure and ionizing radiation. The proposed model for presenting information can be used for other factors in a short version for high school and in full version – for education in medicine.

52. Lateva-Gueorgieva E. R., E. P. Tsankova-Kostadinova, **G. A. Zlateva**, L. D. Spassov. – Our Experience in Training Medical Students in Pathological Physiology, In “*Contemporary Science Education Research: Teaching*”, A collection of papers presented at ESERA 2009 Conference, 2009, 333-335.

Физиологията на патологичните процеси, като дисциплина в обучението по медицина е предклиничен курс – връзка между основните и клиничните науки. Изучава етиология и механизмите на патогенеза на заболяванията. Следователно изисква достатъчно задълбочено овладяване на теоретичния материал и придобиване на умения за логическо мислене. Патологичните промени, възникващи при различни заболявания, се изучават, като се използват основните знания за правилното функциониране на здраво тяло. Не без значение е и усвояването на набор от практически умения, които се придобиват по време на практическите упражнения. Нашият опит показва, че по-ефективно и детайлно усвояване на материала се наблюдава при използване на комбинация от различни методи, които включват както класически лекции, така и образователни филми, които представят етиологията и патогенезата на някои основни патологични процеси или заболявания (шок, инфаркт на миокарда и др.) и други, които изискват активното участие на студентите, т.е. тестове, изготвяне на курсови работи, обсъждане на проблемно базирани казуси, семинари и колоквиуми по различни раздели от материала и не на последно място – практическата работа по време на упражненията.

Pathological physiology, as a discipline in medical training, takes place in premedical course and it is the binding link between basic and clinical sciences. It studies the mechanisms of etiology and pathogenesis of diseases. Therefore, it requires sufficiently profound mastery of the theoretical material and acquisition of skills for logical thinking. Pathological abnormalities occurring in various diseases are studied by using as a basis the knowledge for the proper functioning of a healthy body. Not without significance is also the acquisition of a set of practical skills, which is gained during the practical exercises. Our experience shows that more effective and detailed mastering of the material was observed when using a combination of different methods, which include both classical lectures, educational films that introduce the etiology and pathogenesis of some basic pathological processes or diseases (shock, myocardial infarction, etc.) and others, which require the active participation of students, i.e. tests, research papers preparation, problem cases discussion, seminar and colloquia on various sections of the material and last, but not least – the practical work during the exercises.

53. Секуловски М., Е. Цанкова, П. Йотовски, **Г. Златева**. – Относителна тежест на предмета Анатомия и време за подготовка на студентите в рамките на общото учебно натоварване на студентите от Медицинския факултет на СУ „Св. Климент Охридски“, *Сборник публикации от международна научна конференция*, Стара Загора, България, 4-5 юни 2009, 92-95.

Целта на настоящото изследване е да се проследи динамиката на натоварването на студентите при подготовката по Анатомия на човека, разпределена различно в четирисеместриалния курс на обучение. За реализиране на целта е проведено проучване, включващо 100 студенти по медицина от I и II курс в Медицинския факултет на СУ „Св. Климент Охридски“. Направен е качествен и количествен анализ на резултатите от анкетата за по-ефективно и надграждащо обучение на студенти по анатомия.

The purpose of this study is to monitor the dynamics of the workload of students in preparation for the academic discipline of human anatomy, a workload that is distributed differently in the four semester course of study. To realize the objective is a survey involving 100 students of I and II year of education at the Medical Faculty of Sofia University „St. Kliment Ohridski“. After qualitative and quantitative analysis of the results of the survey are drawn concerning more effective and upgrade training of students in anatomy.

54. Цанкова Е., Ст. Атанасов, Г. Златева. – Сравнителна характеристика на качеството и ефективността на обучение чрез утвърдени и иновационни образователни технологии, *Научни трудове на Съюза на учените – Пловдив. Серия Б. Естествени и хуманитарни науки*, vol. XII, Пловдив, 2009, 233-235.

В условията на бързо развитие на медицинската наука и практика и увеличаване на изискванията към медицинското образование в цял свят, се налага разнообразяване на класическата методика, чрез която да се помогне на студентите не само успешно да учат, но и да носят отговорност за тяхното самостоятелно учене. В настоящото изследване е направен сравнителен анализ на резултатите от прилагането на утвърдени и иновационни образователни технологии върху качеството и ефективността на обучението на студентите по медицина. Класическите методи на обучение не винаги съдействат за осъществяването на достатъчно ефективен образователен процес. Прилагането на иновационни образователни технологии води до повишаване качеството на учебния процес като създава у студентите положителна мотивация и нагласа за учене и засилва интереса им към овладяване на редица умения (решаване на сложни проблеми и казуси; работа в екип; поемане на инициатива; създаване на навици за непрекъснато следипломно професионално усъвършенстване и др.), приоритетни в постоянно променящите се съвременни условия.

With the rapid development of medical science and practice and increasing demands on medical education around the world, it is necessary to diversify the classical methodology to help students to not only study successfully, but also take responsibility for their independent learning. The present study demonstrates a comparative analysis of the results of the application of established and innovative educational technologies on the quality and effectiveness of medical education. Classical lecturing methods do not always contribute to the implementation of an effective educational process. The application of innovative educational technologies leads to improving the quality of the learning process by creating a positive motivation and attitude to learning in students and strengthening their interest in mastering a number of skills (solving complex problems and cases; teamwork; taking initiative; creating habits for continuous postgraduate professional development, etc.), a priority in the constantly changing modern times.

55. Цанкова Е., Ст. Филипov, Г. Златева, П. Йотовски, Ц. Маринова, Е. Стоименова, А. Цанова, И. Минков, Е. Латева, Л. Спасов. – Анализ на резултатите след прилагане на иновационни методи за обучение в Медицински факултет на Софийски университет “Св. Климент Охридски”, *Годишник на Шуменския университет “Епископ Константин Преславски”*, т. XIX В 5 Природни науки, Методика, 2009, 88-99.

Целта на изследването е да се обобщат практическят опит за приложение на нови и адаптирани подходи при обучението на студенти в Медицински факултет на Софийския Университет „Св. Климент Охридски“, като е проследена динамиката на учебния процес през първите два семестъра. Обект на изследването са студенти от първи курс на същия факултет, с които е проведена анонимна анкета чрез която се оценява необходимостта от мотивация при обучение по отделните учебни дисциплини и възможностите за повишаване на ефективността на учебния процес, чрез прилагане на съвременни иновативни методи като: дискусии в малки групи, дидактически и ролеви игри, практическо обучение на фантоми, мултимедийно обучение и др.

The investigation reviews practical experience for use of new and adaptable approaches in student's education in Faculty of Medicine of Sofia University “St. Kliment Ohridski”. The dynamics of educational process is monitored in two semesters. The students first year of education from the same faculty are the object of the study. An inquiry for the necessity of motivation and for the possibilities for increasing of effectiveness in educational process, served from modern innovations methods like: discussions in small groups, didactic and role-playing games, practical phantom, multimedia education etc., is made.

56. Popdimitrova N., G. Zlateva, M. Mileva, A. Gegova, D. Vladimirova. – Concerning computer aided illustrating process during physics and pathology education of foreign students in Bulgarian High Medical Schools, *Ann. Acad. Rom. Sci. Ser. Sci. Technol. Inform.*, **1(2)**, 2008, 53-58.

Нивото на познания по физика на чуждестранните студенти, обучаващи се във висшите медицински училища, от една страна е важно за първата година на обучение, а от друга – много различно. По време на дидактическия процес, включително по обща и клинична патология, трябва да се има предвид, че бъдещите специалисти ще извършват работата си в клиники, разположени по целия свят и с различна специфика. Това поражда изискване за избор на дидактически материали и илюстрации, приемливи за водещите страни в сферата на образованието. В тази връзка се обсъждат съответни интерактивни материали, свързани с физиката и патологията, с тенденция за по-добро обяснение на събитията и фактите от тези две области на науката.

The physics knowledge level of foreign students studying in High Medical Schools is from one side important for the first year of education and from the other very different. During the didactic process, including general and clinical pathology, it has to be in consideration that the future specialists will accomplish their work in clinics situated all over the world and of different specificity. That gives rise to a requirement to choose didactic materials and illustrations, acceptable for countries on top position of education. According to that, the corresponding interactive materials, connected to physics and pathology, are discussed with a tendency to better explain the events and facts of physics and pathology.

57. Милева М., Г. Златева, Л. Симеонова, Г. Гегова, А. Гълъбов. – Антиоксидантни свойства на оселтамовир в моделни системи *in vitro*, *Trakia Journal of Sciences*, **6(2)**, 2008, 65-68.

Оселтамовир е специфичен неураминидазен инхибитор на грипната вирусна инфекция от тип А и В. Като структурен аналог на ацетилнеураминовата киселина, чрез конкурентно свързване с активния център на неураминидазата от повърхността на грипния вирус, оселтамовир инхибира крайните етапи на вирусния репликативен цикъл – излизането на вирионите от клетката-гостоприемник.

Целта на това изследване е да оцени способността на оселтамовир да прихваща супероксидни радикали и способността му да повлиява липидната пероксидация в някои моделни системи. Възможността за повлияване на Fe^{2+} - и Fe^{2+} -EDTA индуцирана липидна пероксидация е изследвана спектрофотометрично. Резултатите показват, че оселтамовир не повлиява оксидативните процеси в използваните от нас моделни системи – яйчени липозоми и белодробен супернатант. За изследване на супероксид-акцептиращите свойства е използван NBT-тест в система за генериране на супероксид ксантин-ксантинооксидаза. Резултатите показват, че оселтамовир не прихваща супероксидни радикали в изследвания концентрационен диапазон (10^{-4} до 10^{-5}M). В заключение може да кажем, че оселтамовир не повлиява оксидативните процеси в използваните моделни системи *in vitro* и не проявява супероксид-акцептиращи свойства.

Oseltamivir is a specific neuraminidase inhibitor of influenza virus infection of type A and B. As a structural analogue of acetylneuramic acid, by competitive binding to the active center of neuraminidase from the surface of influenza virus, oseltamivir inhibits the final stages of viral replication cycle – exiting of the virions from the host-cell.

The goal of this study is to evaluate the ability of oseltamivir to trap superoxide radicals and its ability to affect lipid peroxidation in some model systems. The possibility of impacting Fe^{2+} - and Fe^{2+} -EDTA-induced lipid peroxidation is registered spectrophotometrically. The results show that oseltamivir does not affect the oxidative processes in the model systems we use – egg liposomes and lung supernatant. An NBT test in a superoxide xanthine xanthine-oxidase superoxide generation system is used to study superoxide-scavenging qualities. The results show that oseltamivir does not capture superoxide radicals in the explored concentration range (10^{-4} to 10^{-5}M). In

conclusion, oseltamivir does not affect oxidative processes in the *in vitro* model systems used and does not exhibit superoxide- scavenging qualities.

58. Попдимитрова Н., Г. Златева, М. Милева, А. Гегова, Д. Владимирова. – Относно онагледяването на учебния материал по физика и патологична анатомия при чуждоезиковото обучение в медицинския университет, *Trakia Journal of Sciences*, 6(2), Suppl. 3, 2008, 48-51.

При чуждоезиковото обучение студентите започват занятията с различно ниво на начална подготовка, което е от значение главно в обучението по физика в първи курс. При обучението в по-горните курсове, включително по обща и клинична патология, след усвояване на необходимите базови познания се взема предвид и фактът, че студентите ще работят в различни по вид и географско разположение клинични звена. Това изисква и при двете дисциплини да се подберат помагала и начини на онагледяване, които са общоприето за съответните висши учебни заведения във водещите развити страни. В този аспект са разгледани съответните онагледителни материали по физика и патология, представени с тенденция за обогатяване и по-дълбоко осмисляне на учебния материал по съответната дисциплина.

In physics lecturing in foreign language, students start classes with different levels of basic preparation, which is important mainly in the the first year's physics course. In the upper years' lecturing courses, including general and clinical pathology, after obtaining the necessary basic knowledge, it is taken into consideration that students will work in different geographical locations and clinical units. This requires in both disciplines to select materials and ways of visualization, which are generally accepted for the respective higher education institutions in the leading developed countries. In this aspect, the relevant visual materials in physics and pathology are reviewed and presented with a tendency to enrich and improve the understanding of the lecturing material in the respective discipline.

59. Попдимитрова Н., А. Логофетов, Г. Златева, Д. Владимирова, А. Гегова – Анализ на успеха на студентите по медицина и стоматология при изучаване на електрографските диагностични методи, *Здравен мениджмънт*, 7(3), 2007, 46-50.

Цел на проучването: Анализирани на успеха на студентите по медицина и стоматология при изучаване на електрографските диагностични методи в курсовете по медицинска физика и физиология в МУ-София.

Материал и методи: Проведени са статистически изследвания за успеха на студентите по медицина и стоматология, първи и втори курс в МУ-София при изучаване на електрографските диагностични методи. Изследванията са проведени за три последователни учебни години. Взет е за база средния успех на отделните курсове за съответната учебна година. Този успех е сравнен със средния успех по конкретния електрографски метод.

Резултати и обсъждане: Получени са и са сравнени средните оценки на студентите по медицина и стоматология по въпроса за електрокардиографските диагностични методи за 2002/2003, 2003/2004 и 2004/2005 учебни години за дисциплините медицинска физика и физиология. Анализирани са получените данни по отношение на двете специалности и на средния успех, показан от студентите, през съответните учебни години. Направени са предложения за мотивиране на студентите при изучаване на изследваните методи.

The aim of the paper is to analyze the medicine and dentistry students results at studying the electrographic diagnostic methods in medical physics and physiology courses of education in the Medical University of Sofia.

Materials and methods: Statistic investigations were performed on the results, shown by students of medicine and dentistry, first and second year of education, during three successive school years. The mean success notes for medical physics and physiology, were compared. Data are analyzed with view of two main specialties as well as of

students notes during the respective year – 2002/2003, 2003/2004 or 2004/2005 school year. Some additional didactic forms are proposed in order to motivate students during studying the electrographic diagnostic methods.

60. **Златева Г., Н. Попдимитрова, А. Гегова, Д. Владимирова.** – Преобразуването на енергията в медицинската диагностика, *Сборник доклади на XXXVI Национална конференция по въпросите на обучението по физика*, София, 3-6 април 2008, 127-130.

Развитието на техниката, електрониката и микроелектрониката, е довело до създаване на високочувствителни методи за регистрация на биологичните сигнали и ефективни средства за тяхната обработка за получаване на диагностична информация. В статията са разгледани различни методи за преобразуване на енергия в най-често използваните преобразуватели на физиологични биосигнали.

The development of technology, electronics and microelectronics has led to the creation of highly sensitive methods for registration of biological signals and effective means for their processing to obtain diagnostic information. The article discusses various methods for converting energy into the most commonly used converters of physiological bio-signals.

61. **Попдимитрова Н., Г. Златева, А. Гегова.** – Ядрената енергетика и обучението по физика в Медицинския университет, *Сборник доклади на XXXVI Национална конференция по въпросите на обучението по физика*, София, 3-6 април 2008, 101-104.

В статията са представени възможности за нови свободноизбираеми курсове за студенти от медицинските специалности, които биха разширили техните познания и биха отговорили на интересите им по отношение на възможности от облъчване от йонизиращи лъчения, радиоактивни източници, дозиметричните величини и начините за тяхното измерване.

The article presents opportunities for new selectable courses for medical students, which would expand their knowledge and meet their interests in terms of opportunities for ionizing radiation, radioactive sources, dosimetric quantities and ways to measure them.

62. **Попдимитрова Н., Г. Златева, Д. Владимирова, А. Гегова, М. Милева, А. Логофетов, Ж. Делева.** – Анализ на резултатите от рефератната форма на обучение по медицинска физика, *Сборник доклади на Международната научна конференция: "Българската наука и Европейското изследователско пространство"*, 5-6 юни 2008, Стара Загора, Издателство "Съюз на учените – Стара Загора".

Задачата да напишат доклади по избрани теми от медицинската физика, като лазерна, светлинна и електронна микроскопия, методи за образна диагностика и др., беше възложена на студенти по медицина и дентална медицина, първа година на обучение в Медицински университет - София. Целта на изследването беше да се анализира влиянието на студентските работи върху обучението по медицинска физика, с оглед на тенденциите на съвременното медицинско образование и изискванията за бързо развитие на диагностиката и терапията. Специално внимание се отделя на възможността за отчитане на резултатите от докладите като част от целия курс по медицинска физика.

A task to write student papers on chosen topics of medical physics, like laser, light and electron microscopy, methods of image diagnostics etc., was assigned to medical and dentistry students, first year of education, in Medical

University-Sofia. The purpose of the investigation was to analyze the students' papers effect on the medical physics education, considering the tendencies of the modern education in medicine and the requirements for fast diagnostics and therapy development. A special attention is put on the possibility to include the student papers results as a part of the whole medical physics course.

63. **Zlateva G.**, N. Popdimitrova, N. Kentchev, A. Gegova, D. Vladimirova. – Medical Physics Education and the Electrotherapy Methods, *Proceedings of the 10th National Conference on Biomedical Physics and Engeneering*, 16-18 October, 2008, 130-131.

Профилираните познания по медицинска физика, получени по време на специализирания студентски курс в МУ-София, се оказват важни за формиране на бъдещи специалисти по медицина и дентална медицина. Поради важността на електрическите методи на терапия в медицинската практика, базирани на физически явления, и необходимостта от по-задълбочено разбиране на механизма на тяхното действие, решихме да направим обратна връзка между преподаватели и студенти по дентална медицина и медицина, за да получим информация за предпочитанията и трудностите на студентите.

Profiled medical physics knowledge, obtained during the specialized student's course in the Medical University of Sofia is found to be important in order to form future medical and dentistry specialists. Because of the importance of the electrical methods of therapy in medical practice, based on physical phenomena, and the necessity of deeper understanding the mechanism of their action, we decided to perform feed-back professor/students of dentistry and medicine to obtain information about students' preferences and difficulties.

64. N. Popdimitrova, **Zlateva G.**, M. Mileva, A. Gegova, D. Vladimirova. – Concerning computer aided illustrating process during Physics and Pathology education of foreign students in Bulgarian high medical schools, *Proceedings of the 10th National Conference on Biomedical Physics and Engeneering*, 16-18 October, 2008, 132-133.

Целта на изследването е да се анализират резултатите от някои нови образователни форми, включително компютърно-подпомогнати илюстрации, прилагани при дидактическата работа с чуждестранни студенти от различни страни.

Предлага се прилагането на нови форми на обучение за дидактическата работа със студентите в медицински висши учебни заведения.

The purpose of the investigation is to analyse the results of some new educational forms, including computer aided illustrations, applied during the didactical work with foreign students from different countries.

The applying of new forms of education is proposed, for the didactical work with students in the High Medical Schools.

65. Gegova A., D. Vladimirova, N. Popdimitrova, **G. Zlateva**, M. Mileva, A. Logofetov. – Electron microscopy and medical morphological studies, *Proceedings of the 10th National Conference on Biomedical Physics and Engeneering*, 16-18 October, 2008, 144-145.

Проблемът за изясняване на хистогенезата на туморите провокира трудности при формирането на диагнозата. В днешно време обикновено имунохистохимичното оцветяване се прилага за диагностика, но в някои случаи ТЕМ изглежда незаменим. ТЕМ се оказва изключително полезен при експериментални морфологични изследвания, с голяма стойност при увреждане на тъканите и кръвоносните съдове, когато се изследват експериментални модели на циркулаторни нарушения, както показва и нашия опит.

The problem of clarifying the histogenesis of tumors provokes difficulties during the diagnosis formation. Nowadays usually the immunohistochemical staining is applied for diagnosis, but in some cases TEM seems to be irreplaceable. The TEM shows to be extremely useful in experimental morphological studies, with a great value concerning tissue and blood vessels damages, when experimental models of circulatory disturbances are under investigation, as shown by our experience, as well.

66. Попдимитрова Н., А. Логофетов, Г. Златева, М. Милева, А. Гегова, Д. Владимирова. – Реални и виртуални експерименти в лекционния курс по медицинска физика, *Сборник доклади от XXXV Национална конференция по въпроси на обучението по физика*, Плевен, 1-4 април 2007, 44-47.

Представени са резултати за физични демонстрации на лекции по физика за студенти от медицинските специалности – реални и виртуални, като е очертано предимството на виртуалните експерименти, поради полесната реализация и по-добрите възможности за представяне пред студентите. Дадени са редица примери за виртуални представяния на експерименти в курса по физика за студентите по медицина.

Results for physical demonstrations of physics lectures for medical students – real and virtual – are presented, outlining the advantage of virtual experiments due to easier implementation and better opportunities for presentation to students. A number of examples of virtual presentations of experiments in the physics course for medical students are presented.

67. Г. Златева, Н. Попдимитрова, Д. Владимирова. – Някои често срещани грешки при графично представяне на резултатите от експеримента в практическите упражнения по медицинска физика, *Сборник доклади от XXXV Национална конференция по въпроси на обучението по физика*, Плевен, 1-4 април 2007, 61-64.

Графичното представяне е един от основните начини за представяне на резултатите от експеримента, наред с табличното и аналитичното представяне. Функционалната зависимост между известните и търсените величини, зададена аналитично, нагледно се представя на графика, от която лесно се определя търсената стойност на неизвестната величина.

Курсът по медицинска физика за студентите от специалностите медицина, стоматология и фармация в Медицинския Университет – София включва серия от практически упражнения, в които, освен с важни величини, свързани с приложение на физичните методи в медицината, стоматологията и фармацията, студентите се запознават и с изискванията при оформяне на резултатите от експеримента. В настоящата работа са разгледани най-често допусканите от студентите грешки на различни етапи от графичното представяне на получените при физичните експерименти резултати.

Graphical representation is one of the main ways to present the results of the experiment, along with the tabular and analytical ones. The functional dependence between the known and the required quantities, set analytically, is clearly presented on the graph, from which the required value of the unknown quantity is easily determined.

The course in medical physics for students majoring in medicine, dentistry and pharmacy at the University of Medicine - Sofia includes a series of practical exercises in which, in addition to important values related to the application of physical methods in medicine, dentistry and pharmacy, students get acquainted with the requirements for formatting the results of the experiment. In the present article, the most common mistakes made by students at different stages of the graphical representation of the results obtained in physical experiments are reviewed.

68. Владимирова Д., А. Гегова, Г. Златева, Н. Попдимитрова. – Оптичен микроскоп в практическите упражнения по медицинска физика, *Сборник доклади от XXXV Национална конференция по въпроси на обучението по физика*, Плевен, 1-4 април 2007, 93-96.

Определянето на основните параметри на оптичния микроскоп и наблюдението и измерването на параметрите на микрообекти с оптичен микроскоп са обект на две упражнения, в които студентите определят увеличението и числената апертура на микроскопа и среден размер на микрообекти. Самостоятелната работа на студентите с оптичен микроскоп по време на представените упражнения е важна крачка по пътя на овладяване на диагностична оптична техника, която при много от медицинските специалности е твърде съществена и необходима.

Determining the basic parameters of the optical microscope and observing and measuring the parameters of micro objects with an optical microscope are the subject of two exercises in which students determine the magnification and numerical aperture of the microscope and the average size of micro objects. The hands-on work with an optical microscope during the presented exercises is an important step on the way to mastering diagnostic optical technique, which is very important and necessary in many of the medical specialties.